

Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und
Geschlechtskrankheiten der
Freien Universität Berlin im
städt. Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Direktor: Professor Dr. med. H.W. Spier

Untersuchungen über die
Melanocytyendichte in der
menschlichen Epidermis

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Mansur Moftakhar
aus Hamedan-Iran

1960



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und
Geschlechtskrankheiten der
Freien Universität Berlin im
städt. Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Direktor: Professor Dr. med. H.W. Spier

Untersuchungen über die
Melanocytyendichte in der
menschlichen Epidermis

Inaugural-Dissertation
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Mansur Moftakhar
aus Hamedan-Iran

Dekan : Professor Dr.med. Hans Wolfgang SPIER
Referent . : Professor Dr. med. Werner THIES
Korreferent : Professor Dr. med. Hans Wolfgang SPIER



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien
Universität Berlin.

Promoviert am: 22. 2. 1968

Inhaltsverzeichnis

- A. Einleitung
- B. Die Melanocyten
 - 1. Histogenese
 - 2. Morphologie der Melanocyten
 - 3. Die Langerhansschen Zellen
- C. Die Biosynthese des Melanins
- D. Lokale chemische und physikalische Einflüsse der Pigmentbildung
- E. Übergeordnete, die Pigmentierung steuernde Faktoren
- F. Melanocytenverteilung in der Epidermis
Bisherigen Ergebnisse
- G. Eigene Untersuchungen
 - a. Material und Methode
 - b. Ergebnisse
 - α. Normale Epidermis
 - β. Tumoren der pigmentbildenden Zellen
- H. Diskussion
- I. Schlußfolgerungen
- J. Zusammenfassung
Literaturverzeichnis

A. Einleitung

Die ursprüngliche noch von BLOCH (1927) gestützte Ansicht, daß die Basalzellen der Epidermis autochthone Pigmentbildner seien, erfuhr durch die Untersuchungen von MASSON (1926) über die Dendritenzellen der Epidermis eine fundamentale Wandlung. Danach ist die einzige zur Pigmentbildung befähigte Zelle beim Menschen der Melanocyt, aus dem im Falle der geschwulstigen Entartung das maligne Melanom (m.M.) hervorgeht, dessen ungewöhnliche Bösartigkeit und unvorhersehbarer Verlauf sich insbesondere aus der fehlenden Korrelation zwischen Größe und Bestandsdauer des Primärtumors und seiner unheimlichen Metastasierungsbereitschaft ergibt.

Im Hinblick auf die bisher noch weitgehend unbekannten Ursachen, die zur Entwicklung eines m. M. führen, sowie die eigentümlichen Verteilungsquoten des Primärtumors auf die verschiedenen Körperregionen - nach den umfangreichen Untersuchungen (1190 Kranke) von PACK, GERBER und SCHARNAGEL (1953) entfallen 22,1 % aller m.M. auf den Kopf-Hals-Bereich und 9 % auf die Fußsohlen, die eindeutig höher liegen, als aufgrund des Anteils jener Bezirke an der Körperoberfläche erwartet werden könnte - und schließlich auf die nicht unbeachtliche Streubreite der Melanocytendichte in der Epidermis, die sich nicht etwa umgekehrt proportional zu dem Wachstum der betreffenden Körperregion verhält (SZABO 1954, 1959, STARICCO und PINKUS 1957), wurden erneut Verteilungsstudien über die Melanocytenzahl pro mm^2 in der menschlichen Haut durchgeführt. Nur ein Teil des m.M. geht aus unveränderter Haut hervor, während ein gewisser Prozentsatz, der im Schrifttum in ziemlich weiten Grenzen (20 - 65 %) schwankt, sich aus den pigmentierten Naevuszellennaevi entwickelt, deren Verteilungsmuster aber ebenfalls nicht mit dem der m.M. übereinstimmt (HERZBERG 1962).

B. Die Melanocyten

1. Histogenese

Die mit modernen experimentellen Methoden durchgeführten Un-

tersuchungen zur Aufklärung der Herkunft der Melanocyten haben gezeigt, daß sie ihren Ursprung von einem in der frühen Embryonalperiode auftretenden und bald wieder verschwindenden Organ, der Neuralleiste, nehmen (RAWLES 1953).

Diese Neuralleiste stellt eine locker gefügte Zellansammlung über dem dorsalen Anteil des Neuralrohrs unmittelbar unterhalb des Ektoderms dar. Von hier aus strömen ihre Zellen bald nach lateral und ventral und vermischen sich dabei innig mit den mesenchymalen Zellen der Somiten. Durch eingehende Aus- und Überpflanzungsversuche vermochten Zoologen und Biologen zu zeigen, daß pigmentfreie Haut und Haare dann regelmäßig die Folge waren, wenn die Neuralleiste entfernt worden war (S.hierzu RAWLES 1953; dort weiteres Schrifttum).

Die embryonalen Melanocyten = Melanoblasten besitzen einen ausgeprägten Wandertrieb und entfalten ihre pigmentbildenden Eigenschaften im allgemeinen erst in dem Augenblick, wenn sie ihren endgültigen Standort (Haut und deren Anhangsorgane, Schleimhaut, Augen und weiche Hirnhäute) erreicht haben. Bis zu diesem Zeitpunkt sind die Melanoblasten farblos und ohne Dendriten, was ihre Unterscheidung von anderen mit ihnen vergesellschafteten embryonalen Zellen unmöglich macht.

Es wird vermutet, daß undifferenzierte Vorstufen der Melanocyten, also pigmentfreie Zellen, auf ihrem Wege von dem dorsalen Anteil des Neuralrohres zu ihrem endgültigen Standort liegen bleiben und unter gewissen pathologischen Bedingungen vorzeitig zur Melaninsynthese angeregt werden können. Als Beispiel hierfür sei der Mongolenfleck und der blaue Naevus genannt. Bei den dabei anzutreffenden Zellen handelt es sich ebenfalls um Abkömmlinge der Neuralleiste, also um neuroektodermale Elemente, und nicht - wie ursprünglich vermutet - um mesenchymale Zellen mit pigmentbildenden Eigenschaften.

Welche Mechanismen für den eigentümlichen Wandertrieb der Melanoblasten verantwortlich sind, ist noch nicht geklärt. Nach TWITTY (1944, 1949; zit.nach RAWLES) sollen Stoffwechselprodukte der Zellen selbst für ihr Auseinanderstreben bedeutungsvoll sein. Auch chemotaktische Einflüsse seitens der Epidermis sind erwogen worden (ROSIN 1943, zit.nach RAWLES). Kennzeichnend für die Melanoblasten ist ihre Tendenz, sich an Grenzflächen (Haut, Schleimhäute, Augen, weiche Hirnhäute) anzulagern, wobei ein auffälliges Merkmal das Fehlen geschlos-

sener kompakter Zellverbände zu sein pflegt; allenfalls ist eine engere gegenseitige Beziehung der Dendriten zweier benachbarter Zellen möglich.

Nach den Untersuchungen von ZIMMERMANN und CORNBLEET (1948), BECKER und ZIMMERMANN (1955) über die Pigmentbildung bei Negerfoeten erscheinen die ersten reifen melaninhaltigen Melanocyten in bestimmten Regionen des Kopfes (Augenlider, äußerer Gehörgang und Mundhöhle) gegen Ende des 3. Fetalmonats und erst etwa einen Monat später in der Epidermis des Stammes. Das sukzessive Auftreten reifer Melanocyten in cranio-caudaler Richtung bildet nota bene hinsichtlich ihrer Herkunft eine weitere Stütze für die Neuralleistentheorie.

Bezüglich der Haarfollikel ist festzuhalten, daß ebenfalls im 4. Fetalmonat einige Melanoblasten in den primären Epithelkeim eindringen und sich entsprechend der Ausbildung der Haarpapille einstülpen. Mit dem Längenwachstum des Follikelschafes rücken die Melanocyten ebenfalls in die Tiefe vor, so daß schließlich pigmentbildende Zellen nur im oberen Drittel des Follikels, etwa ab Einmündung der Talgdrüsen, und in der oberen Hälfte der Haarzwiebel nachweisbar sind. Dabei werden Melanogranula an die späterhin das eigentliche Haar bildenden Zellen abgegeben, während die Zellen der inneren und äußeren Wurzelscheide pigmentfrei bleiben. Sowohl in der Schweißdrüsenanlage wie in der Kambiumschicht der Talgdrüsen werden Melanocyten vermißt.

Ob bestimmte biochemische Einflüsse oder lediglich Reifungsprozesse aus den einwandernden Melanoblasten an der Epidermis-Cutisgrenze reife Melanocyten werden lassen, kenntlich an der nun positiven Dopareaktion und dem Tyrosinasegehalt, ist noch nicht völlig geklärt. Neben neurohormonalen Regulationen, denen die Pigmentbildung unterliegt, scheint auch eine gegenseitige Beeinflussung der pigmentbildenden Zellen je nach dem Zeitpunkt ihrer Ausdifferenzierung möglich.

2. Morphologie der Melanocyten

In gewöhnlichen Färbungen erscheinen die Melanocyten infolge von Schrumpfungsvorgängen als vacuolisierte Zellen in der Basalschicht, die nur unvollkommen ihre wahre Gestalt widerspiegeln. Das Cytoplasma ist blaß gefärbt und enthält keine Tonofibrillen, Interzellularbrücken werden vermißt. Wegen ihrer helleren Färbung hat MASSON (1926) für diese Elemente

den Begriff der "cellules claires" geprägt, die in gewissen regelmäßigen Abständen in der Basalschicht angetroffen werden. Ein wesentliches morphologisches Charakteristikum sind ihre dendritenartigen Zellfortsätze mit zahlreichen Verästelungen, die durch bestimmte Färbemethoden dargestellt werden können, wie ammoniakalisches Silbernitrat (MASSON), Silbernitrat (BIZZOZERO), Protargol-Hydrochinon (BODIAN), Dopareaktion (BLOCH), Goldimprägnation, nach Vorbehandlung mit Zitronensäure und Ameisensäure, Methylenblautechnik, Osmiumjodid und Adenosintriphosphatinkubation (WOLFF 1963, ISHIKAWA und KLINGMÜLLER 1964).

Während mittels der Blochschen Dopareaktion nicht nur die Melanocyten eine intensive Schwarzfärbung als Ausdruck einer augenblicklichen melanogenetischen Aktivität aufweisen, sondern auch Granulocyten, Nierenglomerula und Muskelfasern durch andere Oxydasen schwarz erscheinen, aber im Gegensatz zur Dopaoxydase nicht durch Cyanid inaktiviert werden, konnten FITZPATRICK, BECKER, LERNER und MONTGOMERY (1950) durch ihre in-vivo- und in-vitro-Studien mit Hilfe der Tyrosinase-Reaktion als Ausgangsprodukt der Melaninbildung die farblose Vorstufe Tyrosin ermitteln, die bei Gegenwart von Tyrosinase in Dioxyphenylalanin (Dopa) übergeführt wird. Danach stellt Dopa lediglich eine instabile Intermediärsubstanz auf dem Wege zur Melaninsynthese dar (vgl. Abb. 1). In der normalen Haut ist die Tyrosinase-Konzentration in den Melanocyten sehr niedrig oder aber sie liegt in einer inaktiven Form vor, weshalb Tyrosin während der Inkubationsperiode nicht in Melanin übergeführt wird - Tyrosinreaktion negativ. Eine hohe Tyrosinaseaktivität findet sich hingegen in den Melanocyten des Haarbulbus, beim m.M. sowie in der normalen Haut nach UV-Exposition (FITZPATRICK und Mitarb. 1950) (LERNER und FITZPATRICK 1950). FITZPATRICK und SZABÓ (1959) unterscheiden drei Typen von Melanocyten :

- | | | |
|---|---------|---|
| | Typ I | : Tyrosinase-Dopaoxydase-Aktivität |
| | Typ II | : Dopaoxydase-Aktivität allein |
| und | Typ III | : Negative Reaktion gegen Tyrosin und Dopa. |
| Typ I findet sich in der Haarzwiebel, Typ II in den Melano- | | |

cyten an der Epidermis-Cutisgrenze und Typ III in der Retina des Erwachsenen, in Vitiligo-Herden und in dermalen Melanocyten des Mongolenflecks. Nach MASSON entsteht im Perikaryon das Promelanin, das sich als argyrophil erweist, während die reduzierenden Eigenschaften infolge eines Reifungsprozesses des Melanin erst in den dendritischen Zellfortsätzen der Melanocyten erlangt werden, die eine sekretorische Funktion besitzen sollen - Cytokrinie (MASSON) -, wodurch Pigmentgranula in die benachbarten Basalzellen gelangen. Die Auffassung, daß auf bestimmte Reize ausnahmsweise auch die Mitochondrien der Epidermiszellen bei der Pigmentbildung bedeutungsvoll sein könnten (ZELICKSON und HARTMANN 1961), hat bisher keine allgemeine Anerkennung gefunden. Neueren elektronenmikroskopischen Untersuchungen von SEIJI und Mitarb. (1961, 1963) zufolge, ist die Biosynthese des Melanin an bestimmte cytoplasmatische rundlich-ovale Organellen, die sog. Melanosomen, in der Golgi-Zone gebunden. Nach MISHIMA (1965) handelt es sich bei den Melanosomen um elektronenoptisch dichte Bläschen bis zu 50 μ Größe, die im Inneren eine Querstreifung aufweisen und im Laufe der Melaninsynthese sich vergrößern und schließlich ihre Innenstruktur völlig verlieren. ZELICKSON und HARTMANN (1961) konnten elektronenoptisch eine bestimmte formative Zone in den Melanocyten der Epidermis allerdings nicht ermitteln.

Der Vorgang der Cytokrinie bzw. der Pigmentphagocytose findet eine Stütze in den elektronenmikroskopischen Studien von BIRBECK, MERCER und BARNICOT (1956) an Melanocyten der Haarzwiebel und der Rindenzellen. Diese Autoren sehen in Sagittalschnitten der Haarfollikel, daß ein Teil der cytoplasmatischen Fortsätze der Haarmelanocyten von den Rindenzellen des Follikels phagocytiert wird, wobei schließlich die Membran des phagocytierten Zellfortsatzes schwindet, so daß sich die Melaningranula im Cytoplasma der Rindenzellen diffus verteilen.

In dem Maße, wie die Epidermiszellen im Rahmen der Keratinisation aus der Basalzelltapete gegen die Oberfläche zuwandern, werden die in ihnen enthaltenen Melaningranula mitgeführt und erscheinen in der Hornschicht als feinste Partikelchen. Die Folge ist ein ständiger Pigmentverlust. Dabei wird Melanin zu Melanoid abgebaut.

Die individuelle Hautfarbe wird entscheidend von dem Melanin-gehalt der Epidermis bzw. von der Melaninproduktion und der Anzahl der von einem Melanocyten mit Pigment zu versorgenden Basalzellen bestimmt. Offensichtlich ist dabei die Melanocy-tendichte weniger bedeutungsvoll, denn der dunkle Farbton der Negerhaut basiert nicht auf einer größeren Zahl an Melanocyten pro mm², sondern auf der größeren Aktivität der Melanocyten, die zu einer Pigmentierung sämtlicher Schichten der Epidermis führt.

3. Die Langerhansschen Zellen

Bei den sog. Langerhansschen Zellen handelt es sich um ver-zweigte Elemente mit unterschiedlich langen Zellfortsätzen in den oberflächlichen Lagen der Stachelzellschicht, die in der normalen Haut im Gegensatz zu den Melanocyten Dopa-nega-tiv sind. Nur nach UV-Bestrahlung können sie eine positive Dopa- und Tyrosin-Reaktion zeigen (FAN, SCHOENFELD und HUN-TER 1959), womit die ursprüngliche Auffassung von MASSON (1948), daß es sich bei den Langerhansschen Zellen um in Elimination begriffene, ihre spezifische Funktion der Pigmentbildung be-reits eingebüßt habende Melanocyten handele, gestützt wird. Sie lassen sich auch nicht mit Silberfärbungen darstellen, hingegen mit Gold und einer von MAILLET modifizierten Osmiumjo-didtechnik (THIES 1962).

Während FERREIRA-MARQUES (1951) in den Langerhansschen Zellen die Vermittler des hellen Schmerzes erblickt, diskutieren WIEDMANN (1952), RICHTER (1956) u.a. ihre mögliche trophische Funktion und damit ihre Zugehörigkeit zum vegetativen Nerven-system. Ferner berichteten WOLFF (1963), ISHIKAWA und KLING-MÜLLER (1964) über positive Reaktionen an den Langerhansschen Zellen nach Adenosintriphosphat-Inkubation. Elektronenoptische Befunde von ZELICKSON (1965, 1966) sowie EBNER und NIEBAUER (1967) sprechen für eine besondere Stoffwechselaktivität die-ser Zellen.

C. Die Biosynthese des Melanin

Mit der Entdeckung der Tyrosinase-Aktivität in der mensch-

lichen Haut durch FITZPATRICK und Mitarb. (1950) konnte der Mechanismus der Melaninbildung, die auf einem mehrstufigen Oxydationsprozeß beruht, aufgeklärt werden. Danach bildet Tyrosin das farblose Ausgangsprodukt für das Melanin.

Bei Gegenwart von kupferhaltiger Tyrosinase und molekularem Sauerstoff wird Tyrosin zunächst zu Dioxyphenylalanin (Dopa) (I), dann weiter zu Dopachinon oxydiert (II). Nach MASSON (1956) erklärt sich die Tyrosinase-Tätigkeit bei Gegenwart von Dopa durch die Umwandlung von zweiwertigem Cu in einwertiges Cu. Bei Anwesenheit des Dopa oder anderer reduzierender Systeme bleibt die Hydroxylierung durch Tyrosinase aus. Danach ist der erste Schritt einer Aktivierung der Tyrosinase eine Reduktion der Cupri (Cu^{++})-Form zur Cupro (Cu^+)-Form. Dopachinon wird unter Ringschluß rasch in ein Dioxyindolderivat überführt (III), das dann durch Dehydrierung zum roten Dopachrom umgewandelt wird (IV). Aus dem Dopachrom entsteht infolge Decarboxylierung und Umlagerung das 5,6-Dioxyindol (V), welches durch Oxydation zum Indol-5,6-chinon wird (VI). Indolchinon bildet die eigentliche Muttersubstanz des Melanin, das durch Polymerisation aus ersterem hervorgeht und an ein Protein gebunden ist (Abb.1).

Unsere Kenntnisse hinsichtlich der Melaninbildung in der menschlichen Haut beruhen in erster Linie auf cytochemischen Studien mit Dopa als Substrat (BLOCH 1927), das allerdings in seiner Bedeutung eingeschränkt wird durch die Tatsache, daß es ein unbeständiges Intermediärprodukt bei der Bildung des Melanin aus dem Tyrosin darstellt und auch durch andere Enzyme als Tyrosinase zu Melanin oxydiert werden kann.

Demgegenüber wird Tyrosin ausschließlich durch die intracellulär gelegene Tyrosinase in Melanin umgewandelt, wobei die Umwandlung von Tyrosin, nicht aber von Dopa, durch eine unterschiedlich lange Induktionsperiode gekennzeichnet ist. Infolge einer niedrigen Tyrosinasekonzentration ist diese Verzögerungsperiode in den normalen Melanocyten der Epidermis, wie bereits erwähnt, derart verlängert, daß mit Tyrosin als Substrat das Ferment nicht nachgewiesen werden kann. Hingegen besteht eine hohe Tyrosinase-Konzentration in den Melanocyten des Haarbulbus (FITZPATRICK und KUKITA 1956).

D. Lokale chemische und physikalische Einflüsse der Pigmentbildung

Unter den zahlreichen die Pigmentbildung beeinflussenden Fak-

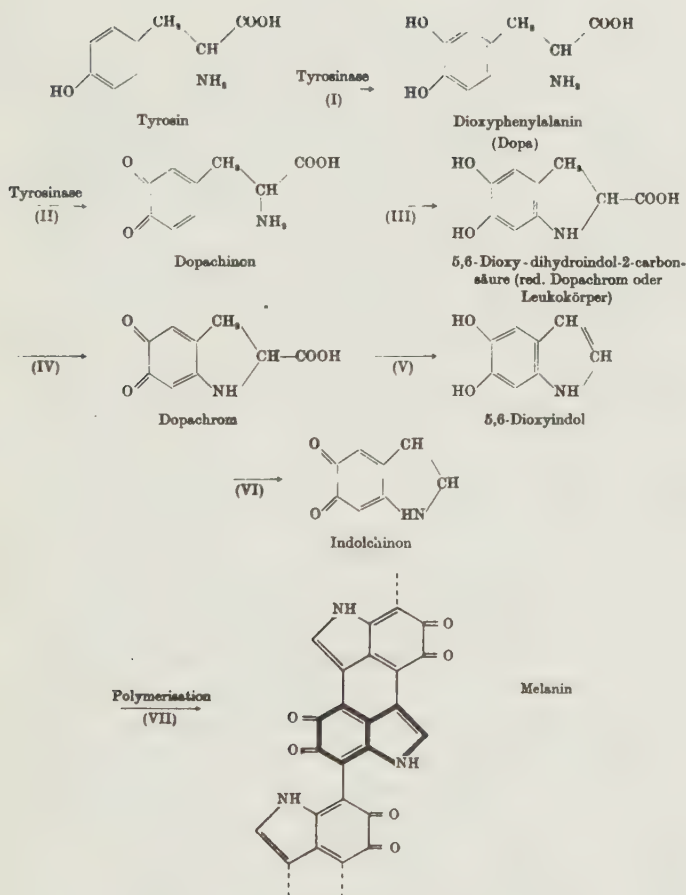


Abb. 1, nach KIMMIG und WEHRMANN (1962)

toren sind einmal die unmittelbar an dem intrazellulär gelegenen kupferhaltigen Tyrosinaseprotein angreifenden, zu berücksichtigen. Hierzu gehören SH-Verbindungen, die durch Bildung eines Kupferkomplexes die Tyrosinase-Aktivität inhibieren können.

Welche biochemischen Mechanismen für die vermehrte Melaninbildung nach UV-Bestrahlung, die zu einer gesteigerten Tyrosinase-Aktivität in den Melanocyten führt, im einzelnen eine Rolle spielen, ist noch nicht genügend geklärt (FITZPATRICK und SZABO 1959). Man denkt an durch UV-Bestrahlung entstandene Spuren von Dopa, die die Tyrosinase aktivieren. ROTHMAN und Mitarb. (1946) erwägen eine Abnahme der inhibierenden SH-Gruppen nach UV-Einwirkung. Auch LERNER und CASE (1959) vermuten, daß die vermehrte Melaninbildung eher durch Ausschaltung von Inhibitoren als durch Zunahme der Tyrosinase zu erklären wäre. FITZPATRICK und SZABO weisen in diesem Zusammenhang aber darauf hin, daß es bisher nicht gelungen ist, die Tyrosinase in Melanocyten durch Inkubation in die SH-Gruppen blockierenden Lösungen zu aktivieren. Ferner wird auch ein vermindertes Redoxpotential sowie die durch das UV-Erythem hervorgerufene Temperaturerhöhung für die gesteigerte Tyrosinase-Aktivität als bedeutungsvoll angesehen.

Eine Hemmung der Tyrosinase-Aktivität in vitro konnten andererseits LERNER und Mitarb. (1950) durch eine Reihe schwefelhaltiger Verbindungen nachweisen.

Die bekannte klinische Erfahrung einer Hyperpigmentierung bei Ablagerung von Schwermetallen (Eisen, Gold, Quecksilber, Silber) erklärt sich vermutlich aus einer Bindung der epidermalen SH-Gruppen, wodurch die Tyrosinase-Aktivität gesteigert wird. In diesem Sinne muß auch das Auftreten der Arsenhyperpigmentierungen gedeutet werden. Sind jedoch genügend große Mengen an Schwermetallen (Gold, Silber, Quecksilber) vorhanden, so können diese wahrscheinlich das Kupfer in dem Enzym ersetzen und damit die Tyrosinase inaktivieren, woraus letztlich eine Depigmentierung resultiert.

Zu den genetisch verankerten, mit Hypopigmentierungen und geistigen Entwicklungshemmungen einhergehenden enzymatischen Störungen gehört die Oligophrenie phenylpyruvica (Phenylketonurie), bei der ein Mangel bzw. völliges Fehlen der Phenylalanin-Hydroxylase in der Leber besteht. Das führt zu einer Anhäufung von Phenylalanin, das sich in vitro nach MIYAMOTO und FITZPATRICK (1957) als Hemmstoff der Tyrosinase erwiesen hat und daher vermutlich ein hoher Phenylalaninspiegel im Blut und im Gewebe in vivo für die verminderte Melaninbildung verantwortlich ist. Dementsprechend ist bei diesen Kin-

dern im Serum ein hoher Phenylalaninspiegel, hingegen ein niedriger Wert von Tyrosin anzutreffen. Durch eine phenylalaninarme Diät läßt sich eine Normalisierung der Pigmentierung der Haut und der Haare erzielen.

Ein weiteres Beispiel für eine genetisch verankerte Pigmentbildungsstörung stellt der Albinismus dar, bei dem die Tyrosinase in den Melanocyten, wie BECKER, FITZPATRICK und MONTGOMERY (1952) vermuteten, allerdings nicht gänzlich fehlt, sondern partiell oder total inhibiert wird.

Die in vitro beobachtete Tyrosinase-Hemmung durch Hydrochinon und den Monobenzyläther des Hydrochinon hat auch eine klinische Bedeutung erlangt, indem seine Anwendung zu einer Depigmentierung führt.

Ob die im Gefolge verschiedenster entzündlicher Prozesse in der Haut auftretenden Hyperpigmentierungen durch unmittelbare Beeinflussung der Tyrosinase oder der Melanocyten als Ganzes bedingt sind, ist gegenwärtig noch nicht eindeutig geklärt.

E. Übergeordnete, die Pigmentierung steuernde Faktoren

Zum Verständnis der die Melanogenese regulierenden hormonalen und nervalen Faktoren ist vor auszuschicken, daß für die Pigmentierung die Verteilung der Melaningranula im Cytoplasma der pigmentbildenden Zelle eine Rolle spielt. Liegen die Pigmentgranula diffus verteilt vor, erscheint der Melanocyt dunkel und opak. In diesem Falle wird die Melaninbildung durch den engeren Kontakt des Fermentes mit dem Tyrosin erleichtert. Die Folge ist ein Dunkelwerden der Haut. Im Gegensatz dazu erscheint der Melanocyt hell, wenn die Pigmentkörnchen dicht gelagert um den Kern vorliegen. Diese kolloidchemischen Zustandsänderungen des Cytoplasmas (Aggregation ----- Dispersion) innerhalb der Melanocyten werden in erster Linie durch das im Hypophysenmittellappen gebildete melanocytenstimulierende Hormon (MSH) gesteuert, dessen Isolierung und Strukturaufklärung in den letzten Jahren gelang (cf. hierzu LERNER und CASE 1959). Bei dem MSH handelt es sich um ein Polypeptid mit unterschiedlicher Kettenlänge von 13 bzw. 18 Aminosäuren, - MSH und β -MSH, wobei ersteres nach LEE und LERNER (1956) etwa 2 bis 2 1/2mal so wirksam ist.

So erklärt man sich heute die Hyperpigmentierung beim Morbus

Addison dadurch, daß infolge Ausfalls des hemmenden Einflusses der Nebennierenrinde auf die Hypophyse letztere vermehrt MSH ausschüttet. Ein ähnlicher Mechanismus wird auch bei Hypophysentumoren und anderen endokrinen Störungen für die Dunkelfärbung der Haut verantwortlich gemacht.

Eine antagonistische Wirkung zum MSH kommt dem in jüngster Zeit erst isolierten Melatonin zu (LERNER, CASE, TAKAHASHI, LEE und MORI 1958), das als ein N-Acetyl-5-methoxytryptamin beim Tryptophanstoffwechsel entsteht und bisher in der Epiphyse, im Hypothalamus des Rindes und in peripheren Nerven nachgewiesen worden ist. Experimentell erwies sich Melatonin als die Substanz, die am stärksten die Melanocyten der Froschhaut aufzuhellen vermag. Über die Bedeutung des Melatonin beim Menschen ist bisher allerdings noch nichts bekannt. Einen Einfluß selbst hoher Dosen von Melatonin auf die Melanocyten der Meerschweinchenhaut konnte SNELL (1965) nicht beobachten.

Weitere die Aggregation der Melaningranula fördernde Wirkstoffe, geprüft an der Froschhaut, sind nach LERNER und CASE Noradrenalin und Diamox. Dabei kann der Aggregationseffekt des Adrenalin, Noradrenalin und Serotonin durch Ergotamin und einige adrenergisch wirksame Hemmstoffe (z.B. Dibenamin) aufgehoben werden. Zu den die Dispersion der Melaningranula in der Froschhaut fördernden Wirkstoffe gehören außer dem MSH und ACTH Coffein, Marsilid, Apresolin, Mesantoin und Progesteron. Neben den genannten durch kolloidchemische Zustandsänderungen des Cytoplasmas die Pigmentierung beeinflussenden Substanzen scheinen auch Änderungen der Temperatur, der Ionenkonzentration und des pH bedeutungsvoll zu sein. Bekannt ist ferner, daß Sauerstoff für die Dispersion, nicht aber für die Aggregation der Pigmentgranula erforderlich ist. LERNER und CASE vermuten, daß die ein Aufhellen oder Dunkelwerden der Melanocyten bewirkenden Substanz eine spezifische Wirkung auf die Zellmembran ausüben, wobei infolge Transmineralisation die Bewegungen der Melaningranula ausgelöst werden und bei der Dispersion das Cytoplasma aus dem Gel- in den Solzustand übergeht.

F. Melanocytenverteilung in der Epidermis

Bisherige Ergebnisse

In Anbetracht der relativ lockeren netzförmigen Anordnung der Melanocyten in der Basalzellreihe der Epidermis können mit den üblichen Schnitten durch die Haut bei den histologischen Routinemethoden nur unvollkommene Befunde über die Melanocyten-

verteilung gewonnen werden. Erst durch das von MEDAWAR (1941) eingeführte Verfahren der Trennung von Epidermis und Cutis mittels Trypsin und anschließender Behandlung mit Dopa wurde es möglich, einen statistisch-quantitativen Einblick über die Melanocytdichte an der epidermocutanen Grenzfläche zu gewinnen.

BILLINGHAM und MEDAWAR (1953) überprüften mit dieser Methode die Melanocytdichte beim Meerschweinchen und fanden beim gleichen Tier an korrespondierenden Stellen entsprechende Werte. Erstmalig berichtete SZABŐ (1954) über systematische Verteilungsstudien der Melanocyten in einzelnen Regionen menschlicher Haut (Kopf, Hals, Arme und Oberschenkel). BECKER jr. und ZIMMERMANN (1955) bestimmten mit gleicher Technik die Melanocytenzahl in der fetalen Negerhaut. STARICCO und PINKUS (1957) bestätigten im wesentlichen die Ergebnisse von SZABŐ (1954) mit etwas modifizierter Technik, wobei die Trennung von Epidermis und Cutis mit Natriumbromid erfolgte. Danach schwankt die Melanocytenzahl beim Menschen in den verschiedenen Regionen in ziemlich weiten Grenzen mit einem Maximum von 2784 Zellen pro mm^2 . BREATHNACH (1957) fand in vergleichenden Untersuchungen über die Melanocytdichte an der Beugeseite des Unterarms bei 10 weißen Versuchspersonen zwischen 1743 und 2327 Melanocyten pro mm^2 , bei STARICCO und PINKUS liegen die Zahlen vom Unterarm mit 1150 bis 1500 pro mm^2 deutlich niedriger. Aus einer weiteren Studie von SZABŐ (1959) über die regionale Verteilung der Melanocyten in der menschlichen Haut wird deutlich, daß keine wesentlichen Unterschiede bei den verschiedenen Rassen bestehen und sonnenexponierte Hautpartien offensichtlich a priori keine größere Melanocytdichte bedingen. So weisen die Schleimhäute der Nase und Mundhöhle sowie Scrotalhaut und Penis eine annähernd gleiche Melanocytdichte auf.

G. Eigene Untersuchungen

a. Material und Methode

Insgesamt wurden 190 Präparate menschlicher Haut aus verschiedenen Hautregionen unterschiedlichen Alters, darunter Foetalhaut im 5.-6. Monat angefertigt. Bei den Hautschnitten handelt es sich entweder um Hautbiopsien oder wenige Stunden alte

Leichenhaut.

Die Trennung von Epidermis und Cutis erfolgte mit Natriumbromid entsprechend den Angaben von STARICCO und PINKUS (1957) nach vorausgegangener weitgehender Abpräparierung der Cutis und Subcutis und anschließendem Spülen der Hautstückchen in physiologischer Kochsalzlösung. Natriumbromid besitzt den Vorteil, daß die Trennung von Epidermis und Cutis, sofern es sich nicht um zu große Präparate handelt, in einer vertretbaren Zeitspanne erfolgt, wobei die zellulären Strukturen weitgehend erhalten bleiben. Im allgemeinen eignet sich zum Studium der Melanocyten nur frisch gewonnenes Excisionsmaterial. Technisches Versagen gab es bei der Dopareaktion fast ausschließlich bei autoptisch gewonnener Haut.

Methodik :

1. Abpräparierung der Hautstückchen von der Subcutis und Cutis.
2. Waschen in physiologischer Kochsalzlösung.
3. Aufbewahren der Hautstückchen in 2n-Natriumbromidlösung bei Zimmertemperatur. Dauer 8 - 12 Std..
4. Vorsichtiges Abziehen der Epidermis.
5. Waschen der Epidermisscheibchen in Aqua dest..
6. Inkubation in einer gepufferten 0,5 %igen Dopalösung ($\text{pH}=7,2$) bei 37°C für eine Std. in geschlossenen Schälchen, anschließend Absaugen der Lösung. Weitere Inkubation für 6 - 8 Std. bei 37°C . Zur Vorbereitung der Dopalösung wurde ein Puffergemisch mit $\text{pH } 7,2$ angefertigt. Dieses besteht aus den Lösungen A und B. Lösung A = $13,637 \pm 3\text{mg}$. Kaliumdihydrogenphosphat (KH_2PO_4) pro Liter. Lösung B = $17,814 \pm 4\text{mg}$. Dinatriumhydrogenphosphat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) pro Liter. Puffergemisch bei $\text{pH}=7,2$ besteht aus 72 cm Lösung B ad 100 cm Lösung A.
7. Abspülung in physiol. NaCl-Lösung.
8. Fixieren in Formol 1 : 10 einige Std..
9. Alkoholreihe, Xylol, Aufziehen der Präparate auf den Objektträger, dermale Fläche nach oben.

Die Präparate wurden bei 400facher Vergrößerung ausgezählt. Für die Zählung wurde eine Zählkammer benutzt, die mit Hilfe eines Objektmikrometers ein Seitenmaß von $0,21\text{ mm}$ ergab. Von den 190 angefertigten Präparaten aus verschiedenen Regionen der menschlichen Haut stammen 100 aus normaler Haut und 25 aus pathologischer Haut. Die restlichen Präparate, zum größten Teil aus Leichenhaut gewonnen, erwiesen sich für die Untersuchung als nicht geeignet.

b. Ergebnisse

a. Normale Epidermis

Mit dieser Methodik erweisen sich die pigmentbildenden Zellen als sternförmige dunkelbraun bis schwarze Elemente mit bipolaren oder mehreren dendritenähnlichen Zellfortsätzen, wo-

bei der Kern ungefärbt bleibt (Abb. 2). Die Melanocyten sind in allen Hautregionen vorhanden und dopapositiv, jedoch von unterschiedlicher Farbintensität, was auf der wechselnden Aktivität gegenüber Dopa beruht.

Wie aus Tab. 1 ersichtlich, wurden jeweils von verschiedenen Körperregionen mehrere Präparate angefertigt, um Durchschnittswerte zu gewinnen. Die Präparate zeigen eine beträchtliche individuelle und regionäre Variation der Melanocyten pro mm^2 mit einem Maximum von 1292 Zellen pro mm^2 und einem Minimum von 657 Zellen pro mm^2 (Tab. 1). Dabei besteht die größte Melanocyten-dichte in der Gesichtshaut und die niedrigste in dem Präputium.

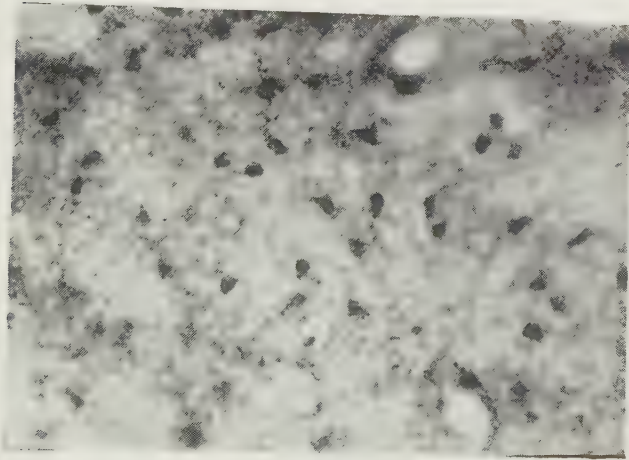


Abb. 2 : Übersicht eines Epidermispräparates von der dermalen Fläche, mit Dopa vorbehandelt.

Tab. 1

Hautregion	Alter	Geschlecht	Melanocyten/mm ²
Kopf			
Stirn	62 J.	männl.	1430
Wange	28 "	männl.	874
Schläfe	42 "	männl.	1247
Schläfe	42 "	männl.	1360
Schläfe	51 "	männl.	1315
Schläfe	38 "	männl.	1342
Schläfe	49 "	weibl.	1360
Schläfe	39 "	männl.	1427
Durchschnittswert :			<u>1292 ± 115</u>
Hals			
Hals	28 J.	weibl.	948
Hals	73 "	weibl.	588
Durchschnittswert :			<u>786 ± 276</u>
Brust			
Mamma	52 J.	weibl.	1036
Mamma	75 "	weibl.	927
Brust	72 "	männl.	521
Brust	75 "	männl.	839
Brust	65 "	weibl.	408
Mamma	41 "	weibl.	929
Mamma	41 "	weibl.	835
Mamma	41 "	weibl.	521
Mamma	48 "	weibl.	929
Brust	58 "	weibl.	855
Brust	58 "	weibl.	685
Brust	59 "	weibl.	926
Brust	78 "	weibl.	685
Submamär	34 "	weibl.	753
Submamär	34 "	weibl.	975
Mamma	52 "	weibl.	975
Durchschnittswert :			<u>863 ± 195</u>

Bauch

Oberbauch	65	J.	weibl.	685
Oberbauch	72	"	weibl.	611
Oberbauch	58	"	weibl.	1227
Oberbauch	64	"	weibl.	480
Oberbauch	72	"	männl.	782
Oberbauch	22	"	weibl.	642
Oberbauch	82	"	weibl.	793
Oberbauch	60	"	männl.	1221
Oberbauch	65	"	weibl.	975
Oberbauch	55	"	männl.	886
Oberbauch	72	"	männl.	612
Oberbauch	58	"	männl.	838
Oberbauch	58	"	männl.	612
Oberbauch	52	"	weibl.	737
Unterbauch	68	"	weibl.	612
Unterbauch	58	"	weibl.	368
Unterbauch	38	"	weibl.	845
Unterbauch	25	"	weibl.	685
Unterbauch	52	"	männl.	646
Unterbauch	48	"	weibl.	685
Unterbauch	62	"	männl.	612
Leiste	75	"	männl.	566
Leiste	58	"	männl.	794
Leiste	44	"	männl.	566
Leiste	55	"	weibl.	667

Durchschnittswert : 725 ± 185

Obere Extr.

Oberarm	62	J.	männl.	635
Oberarm	44	"	männl.	886
Oberarm	24	"	männl.	884
Oberarm	62	"	männl.	793
Oberarm	62	"	männl.	566
Oberarm	60	"	männl.	839
Oberarm	62	"	männl.	921
Unterarm	23	"	männl.	737
Unterarm	38	"	männl.	612
Unterarm	48	"	weibl.	886
Unterarm	32	"	männl.	1043
Unterarm	28	"	männl.	685
Unterarm	31	"	weibl.	612

Durchschnittswert : 776 ± 131

Genitale

Präputium	21 J.	männl.	566
Präputium	11 "	männl.	612
Präputium	11 "	männl.	793

Durchschnittswert : 657 $\pm$ 120

Untere.Extr.

Oberschenkel	62 J.	männl.	544
Oberschenkel	49 "	weibl.	646
Oberschenkel	66 "	weibl.	737
Oberschenkel	66 "	weibl.	521
Oberschenkel	76 "	weibl.	612
Oberschenkel	56 "	männl.	782
Oberschenkel	46 "	männl.	521
Oberschenkel	55 "	weibl.	638
Oberschenkel	58 "	weibl.	703
Oberschenkel	58 "	weibl.	772
Oberschenkel	35 "	männl.	884
Oberschenkel	38 "	männl.	612
Oberschenkel	39 "	männl.	566
Oberschenkel	38 "	männl.	793
Oberschenkel	43 "	weibl.	685
Oberschenkel	52 "	weibl.	646
Oberschenkel	61 "	weibl.	703

Durchschnittswert : 743 $\pm$ 129

Unterschenkel	72 J.	männl.	927
Unterschenkel	35 "	weibl.	566
Unterschenkel	60 "	weibl.	595
Unterschenkel	46 "	weibl.	566
Unterschenkel	34 "	weibl.	685
Unterschenkel	34 "	weibl.	612
Unterschenkel	27 "	männl.	839
Unterschenkel	49 "	männl.	646
Unterschenkel	55 "	weibl.	703
Unterschenkel	55 "	weibl.	737
Unterschenkel	49 "	männl.	685

Durchschnittswert : 687 $\pm$ 130

Großzehe	44 J.	männl.	793
Kleinzehe	54 "	männl.	612
Großzehe	54 "	männl.	1131
Kleinzehe	59 "	männl.	885
Fuß-Rücken	44 "	männl.	941

Durchschnittswert : 872 $\pm$ 190

Die Melanocyten sind in symmetrischen Regionen ungefähr gleich verteilt. Auch bestehen keine wesentlichen Differenzen in den verschiedenen Hautregionen in Abhängigkeit vom Geschlecht (Tab. 2).

Tab. 2 :

Hautregion	weiblich	männlich
Schläfe	1360	1342
Brust	927	929
Bauch	625	782
Unterarm	612	635
Oberschenkel	793	703
Unterschenkel	646	612

Die Frage, ob in Narben auch Melanocyten vorhanden sind, konnte nur an einem Präparat der Bauchhaut geprüft werden. Dabei wurden 368 Melanocyten pro mm² gezählt, womit dieser Wert deutlich niedriger als in normaler Haut der gleichen Region liegt, was auch von SZABÓ (1959) ermittelt wurde.

ß. Tumoren der pigmentbildenden Zellen

Bei den Tumoren des melaninbildenden Gewebes sind gutartige und bösartige Neubildungen zu unterscheiden. Zu ersteren gehören die Lentigo senilis der Naevuszellennaevus sive Pigmentzellnaevus, das sog. juvenile Melanom (SPITZ) und der blaue Naevus, zu den letzteren werden das Melanom im eigentlichen Sinn - Melanocytoblastom sive malignes Melanom - und das von dem blauen Naevus, d.h. den kutanen Melanocyten ausgehende äußerst seltene sog. Melanosarkom gerechnet. Den Mutterboden für das maligne Melanom bilden die Haut, Mund-, Nasen- und Rectalschleimhaut, Auge und die weichen Hirnhäute. Unter Berücksichtigung der Lokalisation des Primärtumors in den verschiedenen Körperregionen ergeben sich nach GARTMANN (1962) folgende Prozentzahlen : Kopf = 21,62 %, Hals oder Nacken = 1,59 %, Rumpf = 19,85 %, Anorektal = 0,98 %, Genital = 8,45 %, oberen Extremitäten = 8,82 % unteren Extremitäten = 38,60 %. Die Aussicht, an einem Melanom zu erkranken ist für beide Ge-

schlechter annähernd gleich und nimmt vom 3. Lebensjahrzehnt an zu.

Bei den Versuchen, Präparate aus Tumoren der pigmentbildenden Zellen anzufertigen, ergaben sich beträchtliche technische Schwierigkeiten, eine einwandfreie Trennung von Epidermis und Cutis durchzuführen. Dies beruht offenbar darauf, daß es beim malignen Melanom zunächst zu einem peripheren Wachstum in situ innerhalb der Basalzellreihe mit Desintegration der Zellnester kommt, ehe eine Invasion in die Cutis mit Zerstörung der Basalmembran erfolgt. Darüber hinaus wird die Auswertung der Präparate durch die Anhäufung dopapositiver Zellen auf engstem Raum erschwert. Bei den 25 angefertigten und verwertbaren Präparaten handelte es sich deshalb überwiegend um Tumorrandgebiete bzw. angrenzende klinisch gesunde Haut. Über die dabei ermittelten Zahlen gibt Tabl. 3 Aufschluß.

Tab. 3 :

Melanocytdichte pro mm^2 im Naevuszellennaevus und in Randzonen des malignen Melanoms

Tumor	Alter	Geschl.	Mel./ mm^2
Naevuszellennaevus	34 J.	männl.	816
malignes Melanom	55 "	weibl.	685
" "	36 "	weibl.	978
" "	46 "	weibl.	886
" "	46 "	weibl.	924
" "	46 "	weibl.	793
" "	52 "	männl.	980
" "	52 "	männl.	1043
" "	56 "	weibl.	1088
" "	56 "	weibl.	1360
" "	56 "	weibl.	941
" "	35 "	männl.	885
" "	35 "	männl.	685
" "	42 "	männl.	926
" "	50 "	männl.	1224
" "	50 "	männl.	1131
" "	48 "	männl.	1360
" "	54 "	männl.	927
" "	60 "	weibl.	950
" "	35 "	weibl.	1131

malignes Melanom	43 J.	weibl.	1118
"	45 J.	weibl.	1124
"	79 J.	männl.	1184
"	79 J.	männl.	975

H. Diskussion

Die pigmentbildenden Melanocyten sind in allen Hautregionen des Menschen vorhanden. Die Dichte der Melanocyten in der menschlichen Haut schwankt dabei in Abhängigkeit von den untersuchten Hautregionen und dem Alter des Individuums in ziemlich weiten Grenzen. STARICCO und PINKUS (1957) fanden als Minimum 400 Melanocyten pro mm^2 und als Maximum 2784 Zellen pro mm^2 . Bei SZABO (1959) liegt die untere Grenze bei 890 ± 70 und die obere Grenze bei 1930 ± 60 Melanocyten pro mm^2 .

Die in den eigenen Untersuchungen ermittelten Zahlen bewegen sich zwischen 657 Melanocyten pro mm^2 als untere Grenze und 1292 Zellen pro mm^2 als obere Grenze. Der Durchschnittswert der Melanocyten bei den eigenen Untersuchungen von 100 Präparaten liegt bei 816 ± 135 pro mm^2 . SZABO fand demgegenüber bei 460 Präparaten einen Durchschnittswert von 1560 ± 110 pro mm^2 , d.h. annähernd doppelt so hohe Werte (Abb. 3). Nach BREATHNACH, dessen Untersuchungen sich allerdings nur auf den Unterarm beschränken, liegt der Durchschnittswert der Melanocyten von 10 Präparaten bei 2024 ± 52 pro mm^2 . SZABO ermittelte bei 3 Präparaten des Unterarms eine Durchschnittszahl von 1100 ± 80 pro mm^2 , d.h. die Werte liegen um die Hälfte niedriger als bei BREATHNACH.

Ein Vergleich der Befunde über die Melanocyten-dichte nach den verschiedenen Körperregionen zeigt übereinstimmend in allen drei Untersuchungsreihen, daß die ermittelten Werte aus der Stirn-Schläfenregion fast doppelt so hoch gegenüber der Brust-Bauchregion sind. Dieses könnte darauf schließen lassen, daß die Melanocyten-dichte abhängig ist von der Lokalisation, d.h. in lichtexponierten Partien dichte als in anderen Bereichen. Dagegen spricht jedoch die Tatsache, daß auch im Bereich der Penis, der Scrotalhaut, in der Mund- und Nasenschleimhaut so-

wie an der Fußsohle ähnlich hohe Werte gefunden werden (SZABO 1959), (Abb. 3).

Wie aus Tab. 4 zu ersehen ist, in der die Melanocytdichte in den verschiedenen Körperregionen der einzelnen Untersucher gegenübergestellt sind, fanden PINKUS und STARICCO die größte Dichte mit 1668 Melanocyten pro mm^2 im Genitalbereich und die Mindestzahl von 754 Melanocyten pro mm^2 in der Bauchhaut.

Tab. 4 : Melanocytdichte nach den verschiedenen Körperregionen

Hautregion	eigene Werte	SZABO		STARICCO und PINKUS
Kopf	1292	1930	+	1340
Hals	786	1400	+	- . -
Brust	863	890	+	860
Bauch	736	890	+	754
Genitale	657	2280	+	1668
Obere Extr.	776	1160	+	1302
Untere Extr.	743	1130	+	1031

Damit liegt die Melanocytdichte in den eigenen Untersuchungen deutlich niedriger als bei SZABO sowie STARICCO und PINKUS. Doch ist darauf hinzuweisen, daß auch PAPA und KLIGMAN (1965) bei ihren Studien über das Verhalten der Melanocyten bei der Entzündung in den Kontrollschnitten wesentlich niedrigere Werte mit maximal 738 und minimal 315 pro mm^2 fanden.

Wie sind diese erheblichen Schwankungen in der Melanocytdichte zu erklären ? Einmal kommen hier technische und optische Artefakte bei der Zählung der Melanocyten in den Hautstückchen von der Unterseite her in Betracht. Gewöhnlich finden sich dabei die Melanocyten konzentriert in den Reteleisten. Im Falle einer stärkeren Reteleistenproliferation und dadurch bedingter Vergrößerung der Oberfläche an der Epidermis-Cutisgrenze steigt auch die Zahl der Melanocyten pro Flächeneinheit, während das Verhältnis von Keratinocyten zu Melanocyten - nach SZABO kommen auf 5 - 10 Keratinocyten im Stratum basale ein Melanocyt - sich nicht geändert haben muß. Diese Erklärung für die höhere Melanocytdichte in der Gesichtshaut als in anderen Körperregionen reicht aber offenbar nicht aus, denn gerade

die Wangenhaut mit ihrer hohen Melanocytenzahl pro Flächeneinheit zeigt kaum Reteleisten, während die Rückenhaut mit relativ niedriger Melanocyten-dichte ein gut entwickeltes Reteleistennetz aufweist (SZABO 1959).

Eine andere Auffassung beruht auf der Annahme, daß in der licht-exponierten Haut alle Melanocyten dopa-positiv sind, während in der nicht sonnenexponierten Haut auch ruhende amelanotische, dopanegative Melanocyten - "clear cells" - vorkommen sollen. Während MILLER-MILINSKA und STARICCO (1963) nach wiederholter UV-Bestrahlung des Rückens eine Abnahme der Melanocyten verzeichneten, konnten QUEVEDO, SZABO, VIRKS und SINESI (1965) bei wiederholter UV-Bestrahlung der Gesäßregion eine deutliche Zunahme der dopapositiven Melanocyten, also eine Steigerung der Tyrosinaseaktivität, im Vergleich zur kontralateralen unbestrahlten Seite in 3 von 4 Fällen nachweisen. Darüber hinaus fanden sie in nicht bestrahlten Hautregionen eine unterschiedliche Dopa-Reaktivität der Melanocyten, während nach wiederholter UV-Bestrahlung die Dopareaktion in den Melanocyten annähernd gleich intensiv war. Diese deutliche Zunahme der Zahl dopa-reaktiver Melanocyten nach mehrmaliger UV-Bestrahlung könnte nach diesen Autoren beruhen auf

1. einer erhöhten Mitoserate der Melanocyten
2. der Aktivierung dopa-negativer Melanocyten
3. der Einwanderung von Melanocytenvorläufern aus der oberen Cutis und
4. auf einer Kombination mehrerer derartiger Vorgänge.

Eine mitotische Aktivität der Melanocyten wurde ebensowenig wie ein Einwandern von Melanocyten in die Epidermis beobachtet, weshalb die Autoren meinen, daß bei wiederholter UV-Bestrahlung die amelanotischen inaktiven Melanocyten sich in aktive melaninbildende Zellen umwandeln können.

PAPA und KLIGMAN (1965) fanden bei experimentell erzeugter chronischer Kontaktdermatitis des Vorderarms eine Zunahme der Melanocyten-dichte um nahezu 100 %, ferner eine erhöhte enzymatische Aktivität und Volumenzunahme der Zellen.

PATHAK, SINESI und SZABO (1965) untersuchten die Wirkung einer einzigen UV-Bestrahlung mit einer monochromatischen Strahlenquelle von 300 mμ Wellenlänge auf die epidermalen Melanocyten

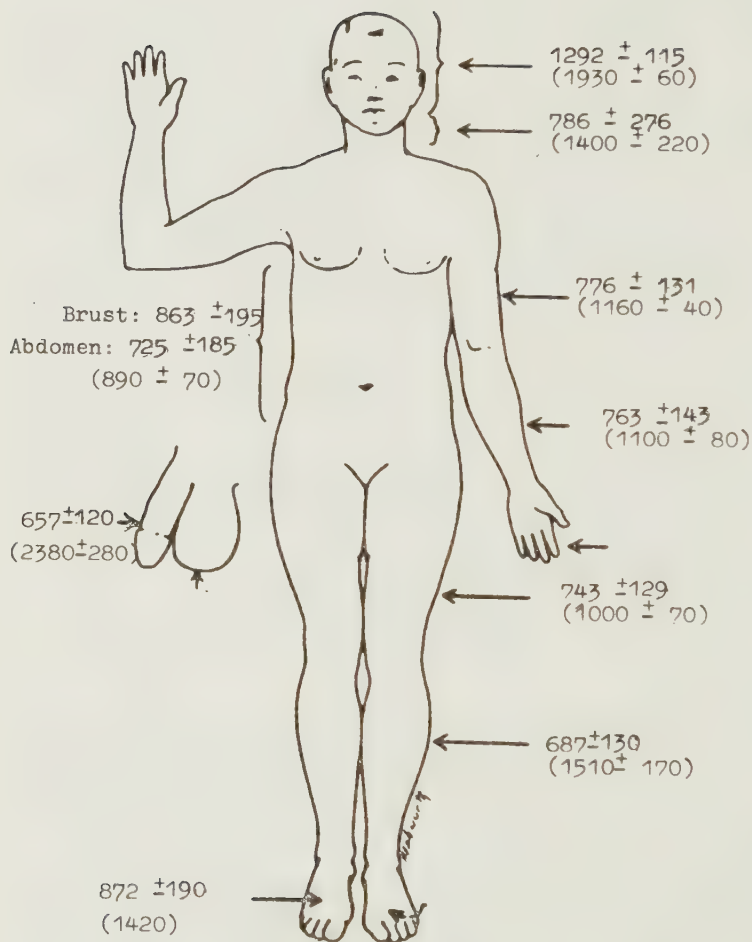


Abb.3; veranschaulicht die Melanocytenverteilung in den verschiedenen Körperregionen, wobei die Durchschnittswerte in Klammern die von SZABO ermittelten Zahlen repräsentieren.

am Unterarm und fanden dabei keinen bedeutenden Anstieg der Melanocytdichte, wohl aber morphologische Veränderungen, die auf eine Funktionssteigerung der Melanocyten hindeuten. Dabei erwies sich die Tyrosinase-Aktivität 72 Std. nach der UV-Bestrahlung als erhöht. Diese Untersuchungen sprechen dafür, daß die Pigmentbildung weniger von einer numerischen Zunahme als von einer Steigerung ihrer melaninbildenden Potenz bestimmt wird. In ihren weiteren Ausführungen weisen die Autoren allerdings daraufhin, daß diese Reaktion keinesfalls für alle Hautregionen in gleichem Maße zutrifft, sondern offenbar nur für die gewöhnlich sonnenexponierten Hautbezirke mit der größten Melanocytdichte, während bei wiederholter UV-Bestrahlung, z.B. der Bauchhaut, die Anzahl dopa-positiver Melanocyten zunimmt.

Einen weiteren Gesichtspunkt bei der Beurteilung der Dichte dopa-positiver Melanocyten in den verschiedenen Hautregionen bildet die Tatsache, daß das pigmentbildende System im Laufe des Lebens offenbar auch einem Alterungsprozeß unterworfen ist, wobei es zu einer Erschöpfung der melanogenetischen Aktivität kommt, d.h. die Melanocyten ihre Fähigkeit verlieren, Melanin zu bilden und an die Keratinocyten abzugeben. Nach SZABÔ sowie FITZPATRICK verringert sich die Melanocytdichte beim Menschen über 70 Jahre nahezu um die Hälfte gegenüber der des Kleinkindes; d.h. das Verhältnis Melanocyten : Keratinocyten verschiebt sich zugunsten letzterer. Nach SNELL und BISCHITZ beträgt die Abnahmerate pro Lebensdekade rund 11 %. Diese Tatsache mag für die niedrigere Melanocytdichte in den eigenen Untersuchungen bedeutungsvoll sein, da rund 50 % der Präparate von Patienten aus dem 6. - 9. Dezennium stammten.

Schließlich sind die regionalen Unterschiede der Melanocytdichte auf entwicklungsgeschichtliche Vorgänge bezogen worden. Danach sollten während der Foetalperiode mehr Melanocyten in die Kopfhaut einwandern als in die übrige Haut, was jedoch nicht der Fall ist (SZABÔ 1959). Auch unter Berücksichtigung des Wachstums der betreffenden Körperregionen ergibt sich bezüglich der Melanocyten pro Flächeneinheit nicht ein umgekehrt proportiona-

les Verhalten. Supponiert man eine ursprünglich gleiche Melanocytdichte, so müßte die Zahl in der Kopfhaut sich um ein Drittel, in den übrigen Regionen um das Zehnfache vermindern, was jedoch nicht den Tatsachen entspricht (SZABO 1959). Die unterschiedliche Hautfarbe bei den farbigen Rassen beruht bekanntlich nicht auf einer größeren Melanocytdichte, sondern auf ihrer gesteigerten Aktivität und damit verbundenen vermehrten Melaninbildung. So finden sich z.B. mehr Melanocyten pro Flächeneinheit in der Kopfhaut eines Weißen als in der Epidermis der Hüfte eines Farbigen (SZABO 1959).

Jedoch ist die Hyperpigmentierung der Haut offenbar nicht allein abhängig von der Zahl und Aktivität der Melanocyten. Dies wird insbesondere deutlich durch die Untersuchung von PAPA und KLIGMAN (1965) an verschiedenen entzündlichen Dermatosen, die vom klinischen Standpunkt gewöhnlich nicht als Krankheiten der Pigmentstörung angesehen werden und bei denen eine höhere Melanocytdichte, eine vermehrte Dopaaktivität und eine Hypertrophie der Melanocyten beobachtet werden konnte. Hieraus ergibt sich, daß Melanocytenzahl und Dopaaktivität allein nicht genügen, um klinisch eine Hyperpigmentierung zu bewirken. Es ist vielmehr eine Wechselwirkung zwischen Melanocyten und benachbarten Keratinocyten anzunehmen, d.h. die Keratinocyten sind nicht nur passiv bei der Melaninaufnahme beteiligt, sondern wirken in Abhängigkeit von ihrem Funktionszustand bestimmend auf die Menge der aufgenommenen Melaningranula. Das geht auch aus dem Verhalten der Melanocyten in Gewebekulturen hervor (SZABO 1965). Danach entwickeln sie kleine Dendriten und sind ziemlich unbeweglich. Ihre Lebensdauer beträgt etwa 4 - 5 Wochen. Bei Explantaten mit Keratinocyten entwickeln sie größere Dendriten und treten in innigen Kontakt mit den Stachelzellen, was auf eine stärkere gegenseitige Beeinflussung hindeutet.

Ein Unterschied in der Melanocytdichte bei beiden Geschlechtern konnte in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der übrigen Untersucher nicht ermittelt werden.

Im Narbengewebe finden sich ebenfalls Melanocyten, wenn auch in deutlich geringerer Dichte.

Schlußfolgerungen

Nach den neueren Untersuchungen steht außer Zweifel, daß durch UV-Bestrahlungen die Melanocyten aktiviert werden können. Das zeigt sich in einer gesteigerten Dopareaktion, die durch eine Zunahme der Tyrosinaseaktivität bedingt ist. Außerdem sind die Melanocyten auffallend groß, mit stärker entwickelten Dendriten ausgestattet, und enthalten reichlich Melaningraula. Die zunächst widerspruchsvollen Ergebnisse hinsichtlich der Melanocyten-dichte nach UV-Bestrahlung erklären sich aus den unterschiedlichen Versuchsbedingungen. Neben der Art der Strahlenquelle sind vor allem die Dauer der Bestrahlungen - einmal oder wiederholt - und die Lokalisation des Testareals von ausschlaggebender Bedeutung. Handelt es sich bei den UV-Studien um sonnenexponierte Hautregionen, so nimmt die Melanocyten-dichte unter wiederholter UV-Bestrahlung nicht zu, wohl aber, wenn als Versuchsfeld z.B. die Gesäßregion gewählt wird. Dies spielt für eine Aktivierung ruhender dopa-negativer Melanocyten eine Rolle.

Andererseits trifft es offenbar nicht zu, daß die Melanocyten-dichte ausschließlich abhängig ist von einer lebenslangen Sonnenexposition der betreffenden Hautregion, da eine besonders hohe Melanocyten-dichte nicht nur im Bereich der Wangen und der Stirn, sondern auch im Naseneingang, in der Mundhöhle sowie in der Epidermis der Genitalorgane besteht (SZARÓ 1959). Die Abnahme der dopa-positiven Melanocyten im höheren Alter mit verstärkter Variabilität der Dopa-Reaktivität spielt für einen Alterungsprozeß der Melanocyten im Laufe des Lebens, in dem sich die pigmentbildenden Eigenschaften erschöpfen können, ebenfalls eine Rolle, weshalb bei den Studien über die Melanocyten-dichte auch das Alter der Probanden zu berücksichtigen ist.

Zusammenfassung

Nach einem knappen historischen Überblick über die Histogenese und Morphologie der Melanocyten und der Langerhansschen Zellen in der Epidermis sowie der gegenwärtigen Vorstellungen über den

Mechanismus der Melaninbildung sowie dessen Beeinflussung durch lokale chemische und physikalische Einflüsse und hormonale und nervale Steuerungsfaktoren werden die bisherigen Ergebnisse über Melanocytenverteilungsstudien in der menschlichen Haut nach vorausgehender Trennung von Epidermis und Cutis mittels Trypsin oder Natriumbromid (Methode von STARICCO und PINKUS) und anschließender Inkubation in einer 0,5 %igen Dopalösung (pH 7,2) mitgeteilt.

In eigenen Untersuchungen wurden Melanocytenverteilungsstudien an 100 Präparaten von gesunder Haut verschiedener Regionen durchgeführt. Ferner wurden 20 Präparate aus pathologisch veränderter Haut untersucht. Die dabei ermittelten Durchschnittswerte liegen teilweise erheblich unter den bisher im Schrifttum vorliegenden Ergebnissen. Übereinstimmend findet sich jedoch die größte Melanocyten-dichte im Kopfbereich mit 1292 Melanocyten pro mm^2 , dann folgt im größeren Abstand die Fußregion mit 872 pro mm^2 , die geringste Dichte mit 725 pro mm^2 besteht in der Bauchhaut. Es zeigt sich weiterhin, daß die Melanocyten-dichte individuell und regional eine beträchtliche Variationsbreite erkennen läßt. Die verschiedenen hierfür verantwortlichen Faktoren, wie methodische Schwierigkeiten, Alter der Probanden und Sonnenlicht werden diskutiert. Offenbar kommen dem Geschlecht und der Rasse bezüglich der Melanocyten-dichte keine entscheidene Bedeutung zu.

=====

Literatur

- BECKER, S.W. ,
T.B. FITZPATRICK and
H. MONTGOMERY : Human melanogenesis: cytology and
histology of pigment cells.
Arch. Derm. (Chicago) 65 , 511 (1952).
- BECKER, S.W. and
A.A. ZIMMERMANN : Further studies on melanocytes and
melanogenesis in the human fetus
and newborn.
J. Invest. Derm. 25 , 103 (1955).
- BILLINGHAM, R.E. : Dendritic cells in pigmented human
skin.
J. Anat. 83 , 109 (1949).
- BILLINGHAM, R.E. and
P.B. MEDAWAR : A study of the branched cells of the
mammalian epidermis with special
reference to the fate of their divi-
sion products.
Phil. Trans. Roy. Soc. London 287, 151 (1949).
- BIRBECK, M.S.C. : Electron microscopy of melanocytes.
Brit. Med. Bull. 18 , 220 (1962).
- BIRBECK, M.S.C. ,
A.S. BREATHNACH and
J.D. EVERALL : An electron microscope study of basal
melanocytes and high level clear cells
(Langerhans cells) in vitiligo.
J. Invest. Derm. 37 , 51 (1961).
- BIRBECK, M.S.C. ,
E.H. MERCER and
N.A. BARNICOT : The structure and formation of pigment
granula in human hair.
Exp. Cell. Res. 10 , 505 (1956).
- BLOCH, B. : Das Pigment.
In J. Jadassohn, Hb. Haut-Geschl.-Krkh.
I./1. , 434 (1927).
Springer Verlag, Berlin, 1927.
- BREATHNACH, A.S. : Melanocytes counts on human forearm
skin.
J. Invest. Derm. 29 , 181 (1957).
- BREATHNACH, A.S. : Melanocyte distribution in forearm epi-
dermis of freckled human subjects.
J. Invest. Derm. 29 , 235 (1957).

- BREATHNACH ,A.S. : Observation on tyrosinase activity in melanocytes of freckled human epidermis.
J.Invest.Derm. 30 ,153 (1958).
- COTTINI, G.B. : Melanin und Melanogenese.
In J.Jadassohn,Hb.Haut-Geschl.-Krkh. (Erg.-Werk) III/1., 568.
Springer Verlag, Berlin, 1963.
- EBNER, H. und G.NIEBAUER : Elektronenoptische Befunde zur Funktion der Langerhanszelle.
Z.Haut-Geschl.-Krkh.,42 ,677 (1967).
- FAN ,J. , R.J.SCHOENFELD and R.HUNTER : A study of the epidermal clear cells with special reference to their relationship to the cells of Langerhans.
J.Invest.Derm. 32 ,445 (1959).
- FITZPATRICK ,T.B. , S.W.BECKER , A.B. LERNER and H.MONTGOMERY : Tyrosinase in human skin: Demonstration of its presence and of its role in human melanin information.
Science 112 ,223 (1950).
- FITZPATRICK,T.B.and A.KUKITA : Tyrosinase activity in vertebrate melanocytes.
Academic Press inc. N.Y. pigment cell biology 489 (1959).
- FITZPATRICK ,T.B.and G.SZABO` : The melanocytes, cytology and cytochemistry.
J.Invest.Derm. 32 , 197 (1959).
- GARTMANN, H. : Zur Klinik und Therapie der Melanome.
Med. Welt, 1962 , 1-51.
- HERZBERG, J.J. : Melanome.
Aesthet.Med. 11 , 363 (1962).
- HOFF, F. : Vegetatives Nervensystem und innere Sekretion.
In L.Heilmeyer,Lb.d.spez.patholog. Physiologie, 624 (1955).
G.Fischer Verlag,Stuttgart,1955.

- HORSTMANN, E. : Anatomie der Haut und ihrer Anhangsorgane.
In Gottron-Schönfeld, Dermatologie und Venerologie, I/1, 60 (1961).
G.Thieme Verlag, Stuttgart, 1961
- HU, F. and W.CHAVIN : Hormonal stimulation of melanogenesis in tissue culture.
J.Invest.Derm. 134, 377 (1960).
- ISHIKAWA, H. und G.KLINGMÜLLER : Phosphatdarstellung nach Adenosintriphosphat-Inkubation an dendritischen Zellelementen. Beitrag zur Histogenese der epidermalen neuralen Zellen und des Naevuszellnaevus.
Arch.klin.exp.Derm. 220, 191 (1964).
- JAMES, A.G. : Malignant melanoma.
J.Amer.med.Ass., 176, 5-7- (1961).
- JARRETT, A. and G. SZABO : The pathological varieties of vitiligo and their response to treatment with meladinine.
Brit.J.Derm. 68, 313 (1956).
- KIMMIG, J. und R. WEHRMANN : Biochemie der Haut (Die Pigmentierung).
In Gottron-Schönfeld, Dermatologie und Venerologie, I/2, 1212 (1962).
G.Thieme Verlag, Stuttgart, 1962.
- KIMMIG, J. und A. WISKEMANN : Lichtbiologie und Lichttherapie.
In: J.Jadassohn, Hb.Haut-Geschl.-Krkh. (Erg.-Werk), V/2, 1021 - 1095 (1959).
Springer Verlag, Berlin 1959.
- KORTING, G.W. : Über Klinik und Therapie der Melanome.
Ärzt.Mitteilungen, 61, 2 (1964).
- KROPP, P.J. : Examination of the epidermis by the strip method. The melanocytes during a period of forced regeneration.
J.Invest.Derm. 29, 217 (1957).

- LAIDLAW, F.G. and
S.N. BLACKBERG : A simple technique for the dopa-
reaktion.
Amer.J.path.8, 491 (1932).
- LEHNARZT, E. : Tyrosinase und Melanin.
In Lehnarzt, chem.Physiologie,
68 314 (1952).
- LERNER, A.B. and
J.A. CASE : Pigment cell regulatory factors.
J.Invest.Derm. 32, 211 (1959).
- LEE, T.H. and
A.B. LERNER : Zit.nach Lerner und Case (1959),s.o..
- LERNER, A.B. J.A.CASE,
T.TAKAHASHI, T.H.LEE
and W.MORI : Isolation of Melanin in the pineal
gland that lightens melanocytes.
J.Am.Chem.Soc., 80, 2587, (1958).
- LERNER, A.B. and
T.B. FITZPATRICK : The control of melanogenesis in
human pigment cells.
In GORDON,M.: Pigment cell growth.
New YORK:Academic Press, Inc. 1953.
- LERNER, A.B. and
T.B. FITZPATRICK : Biochemistry of melanin formation.
Physiol.Rev. 30, 91 (1950).
- LERNER, A.B., T.B.
FITZPATRICK, E.CALKNS
and W.H.SUMERSON : Zit. nach Lerner und Case (1959),s.o..
- LETTERER, E. : Proteinogene Pigmente.
In E.Letterer, allg.Pathologie, 200
Springer Verlag, Berlin 1959.
- LORINCZ, A.L. : Studies on the inhibition of melanin
formation.
J.Invest.Derm. 15, 425 (1950).
- LUND, H.Z. and
J.M.KRAUS : Melanotic tumors of the skin.
(Atlas of tumor pathology.Sect.1.
Fasc.3.) Washington,D.C.:Armed Forces
Int.of Pathology (1962).

- MASON, H.S. : Structure and function of the phenolase complex.
Nature 177, 79 (1956).
- MASSON, P. : Les naevi pigmentaires tumeurs nerveuses.
Ann.d'anat.path. 3, 417, 657 (1926)
- MASSON, P. : Pigment cell in man (In the biology of melanomas), IV, 15
New York: Academy of sciences, 1948.
- MEIROWSKY, E. : The crystalline structure of melanin, keratin and collagen.
J.Invest.Derm. 26, 95 (1956).
- MEIROWSKY, E. : Idiopathische Pigmentanomalien.
In J.Jadassohn, hb.Haut-Geschl.-Krkh.(Erg.-Werk), IV/2, 588
Springer Verlag,Berlin, 1963.
- MEIROWSKY, E. und L.W.FREEMAN : Kontroversen über den Ursprung des melanotischen Pigments.
Hautarzt, 2, 201 (1951).
- MISCHER, G. : Die Chromatophoren in der Haut des Menschen. Ihr Wesen und die Herkunft ihres Pigmentes. Ein Beitrag zur Phagocytose der Bindegewebszellen.
Arch.Derm. 139, 313 (1922).
- MIESCHER, G. : Melanom.
In J.Jadassohn, hb.Haut-Geschl.-Krkh. (Erg.-Werk) XII/2, 1005
Springer Verlag, Berlin, 1963.
- MIESCHER, G. : Das Problem des Lichtschutzes und der Lichtgewöhnung.
Strahlentherapie, 35, 403 (1930).
- MILLER-MILINSKA, A. and R.G. STARICCO : Quantitative response of the melanocytes to ultraviolet light.
J.Invest.Derm. 41, 7 (1936).

- MILTON, R. and
M.D.OKUN : Histogenesis of melanocytes.
J.Invest.Derm. 44, 285 (1965).
- MISHIMA, Y. : New technic for comprehensive
demonstration of melanin, premela-
nin and tyrosinase sites.
J.Invest.Derm. 34, 355 (1960).
- MISHIMA, Y. : Macromolecular changes in the
pigmentary diseases.
Arch.Derm.(Chicago) 91, 519 (1965).
- MIYAMATO, M. and
T.B.FITZPATRICK : Competitive inhibition of mammalian
tyrosinase by phenylalanin and its re-
lationship to hair pigmentation in
phenylketonurie.
Nature 179, 199 (1957).
- NIEBAUER, G. : Theorie und Praxis der Pigment-
stoffwechsel-Erkrankungen.
Hautarzt 15, 258 (1964).
- NIEBAUER, G. : Der Pigmentstoffwechsel als neu-
rohormonales Problem.
Arch.klin.exp.Derm. 206, 770 (1957).
- NIEBAUER, G. : Über Zellen mit autofluoreszieren-
den Granula in der normalen und
pathologischen veränderten Haut des
Menschen.
Derm.Wschr. 143, 661 (1961).
- PACK, G.T., D.M.GERBER
and J.M.SCHARNAGEL : Endresult in the treatment of
malignant: A report of 1190 cases.
In Gordon, M.: Pigment cell growth.
New York: Academic Press, Inc.1953.
- PAPA, Ch.M. and
A.M.KLIGMAN : The behavior of melanocytes in
human inflammation.
J.Invest.Derm. 45, 465 (1965).

- PASCHER, G. : Cis- und Transurocaninsäure
als Bestandteile des Stratum Cor-
neum.
Arch.klin.exp.Derm. 214, 234 (1962).
- PATHAK, M.A., S.J.
SINESI and G.SZABO : The effect of a single dose of
ultraviolet radiation on epidermal
melanocytes.
J.Invest.Derm. 45, 520 (1965).
- QUEVEDO, W.C. and
J.E.ISHERWOOD : Influence of hair growth cycle on
melanocyte activation in rabbit
skin after a single application of
methylcholantherene.
J.Invest.Derm. 37, 93 (1961).
- QUEVEDO, W.C., G.
SZABO, J.VIRKS and
S.J.SINESI : Melanocyte population in UV-
irradiation human skin.
J.Invest.Derm. 45, 295 (1965).
- RAWLES, M.E. : Origin of the mammalian pigment
cell and its role in the pigmen-
tation of hair.
In GORDON, M.: Pigment cell growth.
New York:Academic Press Inc.1953.
- RICHTER, R. : Haarpigment und Haarfarbstoffe.
In J.Jadassohn, hb.Haut-Geschl.-
Krkh.(Erg.-Werk)I/3,309 (1963).
Springer Verlag, Berlin, 1963.
- RICHTER, R. : Studien zu Neurohistologie der
nervösen vegetativen Peripherie
der Haut.
Arch.klin.exp.Derm. 202, 466 (1956).
- ROTHMAN, S., H.F.
KRYSA and A.M.SMIL-
JANIC : The melanocyte; cytology and cyto-
chemistry.
J.Invest.Derm. 32, 197 (1959).
- SCHUHMACHER-BRENDLER, R. : Zur Genese und Manifestation und
Histologie der Naevi naevocellu-
lares. Beitrag zur Klinik und Histo-
logie der Naevi naevocellulares.
Arch.klin.Derm. 217, 577-599 (1963).

- SEIJI, M., T.B.FITZ-
PATRICK and M.S.C.
BIRBECK : The melanosome: A distinctive sub-
cellular particle of mammalian
melanogenesis.
J.Invest.Derm. 36, 243 (1961).
- SEIJI, M., K.SHIMAO,
M.S.C.BIRBECK and
T.B.FITZPATRICK : Subcellular localization of me-
lanin.
Ann.New York Acad.Sci. 100,
497 (1963).
- SIDNEY, N.K. and
R.K.WINKELMANN : Pigment activity in dermal nevi
induced by ultraviolet light:An
enzyme histochemical study.
J.Invest.Derm. 44, 276 (1965).
- SNELL, R.S. : Effect of melatonen on mammalian
epidermal melanocytes.
J.Invest.Derm. 44, 273 (1965).
- SNELL, R.S. and P.G.
BISCHITZ : The melanocytes and melanin in
human abdominal wall skin! A survey
made at different ages in both
sexes and during pregnancy.
J.Anat.(London) 97, 364 (1963).
- SPIER, H.W. : Melanomalignom-Probleme.
Fortschr.prakt.Dermatologie und
Venerologie, 4.Bd., 203 (1962).
- SPIER, H.W. und G.
PASCHER : Die wasserlöslichen Bestandteile
der peripheren Hornschicht (Haut-
oberfläche), quantitative Analysen.
Arch.klin.exp.Derm. 209, 181
(1959/60).
- STARICCO, R.J. and
H.PINKUS : Quantitative and qualitative data
on the pigment cells of human
epidermis.
J.Invest.Derm. 28, 33 (1957).
- STEIGLEDER, G.K. : Allgemeine Pathologie der Haut.
In Gottron-Schönfeld, Dermatologie
und Venerologie, I/1, 253 (1961).
G.Thieme Verlag, Stuttgart, 1961.

- STURM, A. : Der Stoffwechsel.
In L.Heilmeyer, Lb.spez.path.
Physiologie, 408-539.
G.Fischer Verlag, Stuttgart, 1955.
- SZABO, G. : Quantitative histological investigations on the melanocyte system of the human epidermis.
In pigment cell biology.
New York, Acad.Press, 1959, 99.
- SZABO, G. : Current state of pigment research with special reference to macro-molecular aspects.
In Lyne, A.G. and B.F.Short:
Biology of the skin and hair growth.
Sydney:Angus and Robertson 1965,
705.
- SZABO, G. : Tyrosinase in the epidermal melanocytes of white human skin. The histochemical demonstration and the numerical relationship of the tyrosinasepositive and dopa-positive.
A.M.A.Arch.Berm. 76, 324 (1957).
- SZABO, G. : The number of melanocytes in human epidermis.
Brit.Med.J. 1, 1016 (1954).
- THIES, W. : Über die Brauchbarkeit einer modifizierten Osmiumjodidmethode zur Darstellung des Nervensystems der Haut.
Hautarzt 13, 12 (1962).
- WIEDMANN, A. : Zur Frage der sogenannten Langerhans-Zellen der Haut.
Hautarzt 7, 249 (1952).
- WINKLER, K. : Sarkome des pigmentbildenden Gewebes.
In J.Jadassohn, Hb.Haut-Geschl.-Krh. XII/2, 791 (1933).
Springer Verlag, Berlin, 1933.

- WISKEMANN, A. und
K.WULF : Untersuchungen über den auslösen-
den Spektralbereich und die
direkten Lichtausschläge bei
chronischen und akuten Lichtaus-
schlägen.
Arch.klin.exp.Derm. 209, 443
(1959/60).
- WOLFF, K. : Histologische Beobachtungen an
der normalen menschlichen Haut
bei der Durchführung ferment-
histochemischer Untersuchungen mit
Adenosintriphosphat als Substrat.
Arch.klin.exp.Derm. 216, 1 (1963).
- ZELICKSON, A.S. : The Langerhans cell.
J.Invest.Derm. 44, 201 (1965).
- ZELICKSON, A.S. : Granule formation in the Langer-
hans cell.
J.Invest.Derm. 47, 498 (1966).
- ZELICKSON, A.S., R.W.
GOLTZ and
J.F. HARTMANN : A histologic and elektron micros-
copic study of a pigment basal
cell epithelioma.
J.Invest.Derm. 36, 299 (1961).
- ZELICKSON, A.S. and
J.F.HARTMANN : The fine structure of the me-
lanocyte and melanin granula.
J.Invest.Derm. 36, 23 (1961).
- ZIMMERMANN, A.A. and
Th. CORNBLEET : The development of epidermal pig-
mentation in the negro fetus.
J.Invest.Derm. 11, 383 (1948).

Herrn Professor Dr. med. Hans Wolfgang S p i e r bin ich für die Überlassung des Themas zu Dank verpflichtet.

Herrn Professor Dr. med. Werner T h i e s bin ich für seine freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung sehr dankbar.

Herrn Professor Dr.med. Dr.rer.nat. Günter F u c h s danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Berechnung.

=====

L e b e n s l a u f

Am 6.6.1931 wurde ich, Mansur Moftakhar, als Sohn, des Kaufmanns Yahia Moftakhar in Hamedan-Iran geboren. Nach sechsjähriger Grundschulzeit in Teheran besuchte ich ab 1944 dort die Mittelschule. 1950 bestand ich das 1. Reifezeugnis und 1952 das 2. Reifezeugnis der Oberschule für den naturwissenschaftlichen Zweig. Nach zweijährigem Vorbereitungskursus mit Erlernen der Deutschen Sprache und bestandener Prüfung kam ich im April 1954 nach Deutschland. Hier begann ich das Medizinstudium an der Universität Hamburg. Im Oktober 1957 bestand ich die ärztliche Vorprüfung an der Universität Mainz. Juni 1961 legte ich das medizinische Staatsexamen an der Universität Hamburg ab. Die zweijährige Medizinalassistentenzeit habe ich an verschiedenen Berliner Krankenhäusern absolviert. Seit August 1963 arbeite ich als Assistenzarzt auf der chirurgischen Abteilung des Lazarus-Krankenhauses.

=====

